



AUSGEGEBEN AM
28. JULI 1955

DEUTSCHES PATENTAMT

PATENTSCHRIFT

Nr. 930 988

KLASSE 12p GRUPPE 2

F 10748 IVc/12p

Dr. Ulrich Hörlein, Wuppertal-Elberfeld
ist als Erfinder genannt worden

Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen-Bayerwerk

Verfahren zur Herstellung von basisch alkylierten Tetrahydrocarbazolen oder Indolen

Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 1. Januar 1953 an

Patentanmeldung bekanntgemacht am 3. Februar 1955

Patenterteilung bekanntgemacht am 30. Juni 1955

In der deutschen Patentschrift 530 496 sind basisch substituierte Indole und Tetrahydrocarbazole beschrieben, welche Desinfektionswirkung gegen Bakterien und Uteruswirkung besitzen. Die in dieser Patentschrift nicht erwähnten, am Ringstickstoff basisch alkylierten Tetrahydrocarbazole und Indole, die im Benzolring Halogenatome oder Methylgruppen enthalten, weisen eine chemotherapeutische Wirkung gegenüber Protozoen, insbesondere gegenüber Tryp. cruci auf und zeichnen sich außerdem durch eine potenzierende Wirkung auf Schlafmittel aus.

Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung dieser am Ringstickstoff basisch alkylierten Tetrahydrocarbazole und Indole, die im Benzolring Halogenatome oder Methylgruppen enthalten. Die Herstellung dieser neuen Verbindungen soll nach folgenden Arbeitsweisen erfolgen:

a) man erhitzt im Benzolring halogensubstituierte oder methylsubstituierte N, N-Aminoalkyl-phenylhydrazone von aliphatischen oder hydroaromatischen Aldehyden oder Ketonen in Gegenwart saurer Kondensationsmittel; 20

b) man kann auch von Tetrahydrocarbazolen oder Indolen ausgehen, die im Benzolring halogensubstituiert oder methylsubstituiert sind und ein freies Wasserstoffatom am Ringstickstoff besitzen, und diese mit reaktionsfähigen Estern von Aminoalkoholen umsetzen, vorzugsweise in Gegenwart solcher Mittel, die geeignet sind, das H-Atom am Ringstickstoff metallorganisch zu substituieren; 25 30

c) man kann den Aminoalkylrest auch stufenweise aufbauen, indem man im Benzolring halogensubstituierte oder methylsubstituierte Tetrahydrocarbazole oder Indole zuerst mit reaktionsfähigen Estern von mehrwertigen Alkoholen oder reaktions- 35

fähigen Estern von Halogenalkoholen umgesetzt und die so entstehenden Oxyalkylverbindungen dann, gegebenenfalls über die Halogenalkylverbindungen, in die Aminoalkylverbindungen umwandelt;

- 5 d) schließlich kann man auch von am Ringstickstoff basisch alkylierten Tetrahydrocarbazolen und Indolen ausgehen, die im Benzolring an Stelle von Halogen andere in Halogen überführbare Gruppen oder Wasserstoff enthalten, und diese Gruppen nach
10 an sich bekannten Arbeitsweisen in Halogen umwandeln oder Halogen direkt einführen.

In den am Ringstickstoff stehenden Aminoalkylgruppen kann die Aminogruppe primärer, sekundärer, tertiärer oder auch quaternärer Natur sein
15 oder Teil eines gesättigten heterocyclischen Ring-systems, wie Pyrrolidin, Piperidin, Cyclohexylimin, Morpholin und Piperazin, darstellen. Der Alkylrest kann gerade oder verzweigt sowie durch Sauerstoff, Schwefel oder eine Iminogruppe unterbrochen sein.

Beispiel 1

- 20 20,6 g 7-Chlor-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol (Moggridge und Plant, Journal of the Chemical Society, London, 1937, S. 1125 bis 1129) werden
25 in 200 ccm Xylol mit 5 g toluolfeuchtem Natriumamid 1 bis 2 Stunden gekocht. Dann tropft man eine Lösung von 13,6 g Diäthylaminoäthylchlorid in 50 ccm Xylol ein und läßt noch etwa 1 Stunde kochen. Nach dem Erkalten extrahiert man die
30 xylolische Lösung mit verdünnter Salzsäure und fällt mit verdünnter Natronlauge aus der salzsäuren Lösung das Reaktionsprodukt aus. Man nimmt in Äther auf, trocknet über Kaliumcarbonat und destilliert. Das 7-Chlor-9- β -diäthylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-
35 tetrahydrocarbazol siedet unter 1 mm Hg bei 205 bis 210°. Maleinat: F. 175 bis 176°. Ausbeute: 40 bis 45% der Theorie.

Beispiel 2

- 40 Durch 8stündiges Erhitzen von 3 Mol 3-Chloranilin mit 1 Mol Dimethylaminoäthylchloridhydrochlorid auf 180° und Fraktionierung des mit verdünnter Natronlauge abgeschiedenen Basengemisches wird das 3-Chlor- β -dimethylaminoäthyl-
45 anilin vom Kp₆ 142 bis 152° erhalten. Daraus entsteht nach E. Fischer (Liebigs Annalen der Chemie, 190, S. 174) durch Nitrosieren und Reduzieren N, N-3-Chlorphenyl- β -dimethylaminoäthyl-
50 phenyl- β -dimethylaminoäthylhydrazin vom Kp_{5 bis 6} 150 bis 160°. N, N-3-Chlorphenyl- β -dimethylaminoäthylhydrazin liefert mit Cyclohexanon durch 15stündiges Kochen mit 10- bis 15%iger Schwefelsäure in etwa 40%iger Ausbeute
55 ein 7-Chlor-9- β -dimethylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol vom Kp₂ 200 bis 220°, dessen salzsaures Salz bei 259 bis 260° und dessen Maleinat bei 191 bis 192° schmilzt.

- Nach Moggridge und Plant (Journal of the Chemical Society, London, 1937, S. 1125 bis 1129) erhältliches 5-Chlor-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol
60 ergibt nach der Arbeitsweise des Beispiels 1 5-Chlor-9- β -dimethylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol, dessen Maleinat bei 206 bis 207° schmilzt und von dem Maleinat vom F. 191 bis 192° verschieden

ist. Daraus wird geschlossen, daß letzteres das Maleinat des 7-Chlor-9- β -dimethylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazols ist. 65

Beispiel 3

3-Chloranilin (2 Mol) liefert mit γ -Diäthylamino-propylchlorid (1 Mol) durch Erhitzen auf 120° in
70 exothermer Reaktion 3-Chlor- γ -diäthylaminopropylanilin vom Kp₅ 185 bis 195°. Daraus entsteht nach E. Fischer (Liebigs Annalen der Chemie, 190, S. 174) N, N-3-Chlorphenyl- γ -diäthylamino-propylhydrazin vom Kp₄ 195 bis 200°. N, N-3-Chlorphenyl- γ -diäthylaminopropylhydrazin ergibt
75 durch Umsetzung mit Cyclohexanon nach Beispiel 2 vermutlich 7-Chlor-9- γ -diäthylaminopropyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol vom Kp_{0,1} 200 bis 220°. Ausbeute der letzten Stufe um 40% der Theorie. 80
Maleinat F. 121 bis 122°. Die Bildung eines zweiten Isomeren konnte bisher nicht beobachtet werden.

Beispiel 4

4-Chloranilin (2 Mol) und Diäthylaminoäthylchlorid (1 Mol) werden zusammen auf 120 bis 130°
85 erhitzt, worauf unter Temperatursteigerung auf 200 bis 220° eine exotherme Reaktion erfolgt. Aus dem nach dem Erkalten mit verdünnter Natronlauge abgeschiedenen Basengemisch erhält man
90 4-Chlor- β -diäthylaminoäthylanilin vom Kp_{2,2} 180 bis 185°. Daraus entsteht nach E. Fischer das N, N-4-Chlorphenyl- β -diäthylaminoäthylhydrazin vom Kp₃ 165 bis 178° und nach der Arbeitsweise früherer Beispiele 6-Chlor-9- β -diäthylaminoäthyl-
95 1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol vom Kp_{0,2} 190 bis 200°, Hydrochlorid F. 210 bis 211°. Ausbeute der letzten Stufe 89% der Theorie.

Beispiel 5

3-Chloranilin und γ -Dimethylaminopropylchlorid liefert nach der Arbeitsweise des Beispiels 4 3-Chlor- γ -dimethylaminopropylanilin vom Kp₆ 188 bis 195°. Daraus erhält man in üblicher Weise N, N-3-Chlorphenyl- γ -dimethylaminopropylhydrazin vom Kp₄
105 192 bis 202°, welches beim Kochen mit Cyclohexanon in 10- bis 15%iger Schwefelsäure ein Gemisch der beiden möglichen Isomeren vom Kp₂ 200 bis 220°, nämlich des 7-Chlor-9- γ -dimethylaminopropyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazols und des
110 5-Chlor-9- γ -dimethylaminopropyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazols, liefert. Die beiden Isomeren unterscheiden sich deutlich durch die verschiedene Löslichkeit ihrer Hydrochloride in Aceton. F. des in Aceton schwerlöslichen Hydrochlorids 231 bis 232°. 115
Die isomere Verbindung wurde als naphthalin-1, 5-disulfonsaures Salz vom F. 251° charakterisiert. Gesamtausbeute: 38% der Theorie.

Beispiel 6

Nach Beispiel 2 wird 4-Chloranilin mit Dimethylaminoäthylchloridhydrochlorid zu 4-Chlor- β -dimethylaminoäthylanilin vom Kp₆ 144 bis 154° um-
120 gesetzt. Daraus wird N, N-4-Chlorphenyl- β -dimethylaminoäthylhydrazin vom Kp₅ 151 bis 160° und mit Cyclohexanon 6-Chlor-9- β -dimethylamino-
125

äthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol vom $Kp_{0,1}$ 188 bis 196°, Hydrochlorid F. 239°, erhalten. Ausbeute: 86% der Theorie.

Beispiel 7

Aus 3-Chloranilin und Diäthylaminoäthylchlorid erhält man nach der Arbeitsweise früherer Beispiele 3-Chlor- β -diäthylaminoäthylanilin vom Kp_4 155 bis 163°. Daraus wird N,N-3-Chlorphenyl- β -diäthylaminoäthylhydrazin vom Kp_4 162 bis 173° erhalten. 1 Mol N,N-3-Chlorphenyl- β -diäthylaminoäthylhydrazin wird mit 1 kg wasserfreiem Zinkchlorid in Gegenwart von 70 g Aceton in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben bei 180° verschmolzen. Es erfolgt eine schwach exotherme Reaktion. Man hält die Temperatur noch $\frac{1}{2}$ Stunde auf 180° und läßt dann erkalten. Die Schmelze wird darauf mit verdünnter Natronlauge verrührt, die gebildete Ölschicht mit Äther extrahiert und der Extrakt nach Trocknen über Kaliumcarbonat destilliert. Man erhält ein Gemisch von 1-Diäthylaminoäthyl-2-methyl-6-chlorindol und 1-Diäthylaminoäthyl-2-methyl-4-chlorindol vom Kp_3 190 bis 200°.

Beispiel 8

2 Mol m-Toluidin werden mit 1 Mol Diäthylaminoäthylchlorid auf 120 bis 130° erhitzt, worauf unter Temperaturerhöhung eine Reaktion erfolgt. Man erhält 3-Methyl- β -diäthylaminoäthylanilin vom Kp_5 138 bis 142°. Daraus entsteht nach E. Fischer das N,N-3-Methylphenyl- β -diäthylaminoäthylhydrazin vom Kp_5 150 bis 160°. Dieses wird mit Cyclohexanon umgesetzt nach der Arbeitsweise des Beispiels 2 und liefert 7-Methyl-9- β -diäthylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol vom Kp_4 205 bis 215°, dessen hygroskopisches Hydrochlorid bei 112 bis 114° schmilzt. Ausbeute der Endstufe: 70 bis 80% der Theorie.

Beispiel 9

Man setzt wie im Beispiel 2 m-Toluidin und Dimethylaminoäthylchlorid-hydrochlorid um zu 3-Methyl- β -dimethylaminoäthylanilin vom Kp_5 119 bis 122°. Daraus gewinnt man nach E. Fischer N,N-3-Methylphenyl- β -dimethylaminoäthylhydrazin vom Kp_5 130 bis 142° und wieder wie im Beispiel 2 durch Umsetzung mit Cyclohexanon 7-Methyl-9- β -dimethylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol vom Kp_4 bis 5 195 bis 205°, Hydrochlorid F. 231 bis 233°. Ausbeute der Endstufe: 70 bis 80% der Theorie.

Beispiel 10

In eine Mischung von 28,5 g (0,1 Mol) 7-Amino-9- β -diäthylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol

(hergestellt durch Reduktion von 7-Nitro-9- β -diäthylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol; Kp_1 214 bis 218°), 350 ccm etwa 38%ige Salzsäure und 10 g Cu_2Cl_2 wird in kleinen Portionen 8 g Natriumnitrit bei etwa 0° eingetragen. Man läßt die Mischung über Nacht stehen und erwärmt dann $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde auf etwa 50°. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 7-Chlor-9- β -diäthylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol, das mit dem im Beispiel 1 beschriebenen Produkt identisch ist.

Beispiel 11

Rohes 6-Chlor-9- β -chloräthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol [dargestellt analog der Vorschrift von Clemo und Perkin, Journal of the Chemical Society, London, 125 (1924), S. 1804] wurde mit überschüssigem Diäthylamin 5 bis 6 Stunden im Bombenrohr auf 100 bis 110° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 6-Chlor-9- β -diäthylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol, das mit dem unter Beispiel 4 beschriebenen Produkt identisch ist.

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von basisch-alkylierten Tetrahydrocarbazolen oder Indolen, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

a) im Benzolring halogensubstituierte oder methylsubstituierte N,N-Aminoalkyl-phenylhydrazone von aliphatischen oder hydroaromatischen Aldehyden oder Ketonen in Gegenwart saurer Kondensationsmittel erhitzt oder

b) im Benzolring halogensubstituierte oder methylsubstituierte Tetrahydrocarbazole oder Indole, die am Ringstickstoff ein freies Wasserstoffatom tragen, mit reaktionsfähigen Estern von Aminoalkoholen umsetzt, vorzugsweise in Gegenwart solcher Mittel, die das Wasserstoffatom am Ringstickstoff metallorganisch zu substituieren vermögen, oder

c) diese Tetrahydrocarbazole oder Indole zuerst mit reaktionsfähigen Estern von mehrwertigen Alkoholen oder reaktionsfähigen Estern von Halogenalkoholen umsetzt und die so entstehenden Oxyalkylverbindungen dann, gegebenenfalls über die Halogenalkylverbindungen, in die Aminoalkylverbindungen umwandelt oder

d) in am Ringstickstoff basisch alkylierten Tetrahydrocarbazolen bzw. Indolen, die im Benzolring an Stelle von Halogen andere in Halogen überführbare Gruppen oder Wasserstoff enthalten, diese Gruppen nach an sich bekannten Arbeitsweisen in Halogen umwandelt oder Halogen direkt einführt.

